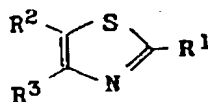


# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Pat nt Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 60058981  
PUBLICATION DATE : 05-04-85

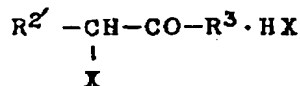


I

APPLICATION DATE : 09-09-83  
APPLICATION NUMBER : 58167042

APPLICANT : TAKEDA CHEM IND LTD;

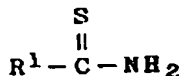
INVENTOR : MAKI YOSHITAKA;



II

INT.CL. : C07D417/04 A61K 31/44 A61K 31/44  
A61K 31/44 A61K 31/44 A61K 31/44  
A61K 31/44 C07D417/14 // C07D213/50  
C07D405/06

TITLE : 5-PYRIDYL-1,3-THIAZOLE  
DERIVATIVE, PRODUCTION THEREOF  
AND MEDICINAL COMPOSITION  
CONTAINING THE SAME



III

ABSTRACT : NEW MATERIAL: A compound of formula I (R<sup>1</sup> is cycloalkyl, cyclic amino or amino which may have lower alkyl, phenyl, etc. as a substituent group; R<sup>2</sup> is pyridyl which may have lower alkyl as a substituent group; R<sup>3</sup> is phenyl which may have lower alkoxyl or hydroxyl, etc. as a substituent group) or a salt thereof.

EXAMPLE: 4-(4-Methoxyphenyl)-2-methylamino-5-(3-pyridyl)-1,3-thiazole.

USE: Useful for treating pains, inflammatory diseases, ulcerative diseases in digestive organs, etc., having improved antipyretic, analgesic, anti-inflammatory and antiulcer action, etc. and high safety region with very low toxicity.

PREPARATION: A compound of formula II (R<sup>2</sup> is pyridyl which may have lower alkyl as a substituent group; X is halogen) is reacted with a compound of formula III in a solvent, e.g. tetrahydrofuran (THF), in the presence of a basic substance to afford the aimed compound of formula I.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

160058981A.M3

〕で表わされる化合物およびその塩の製造法、および

(3) 一般式(Ⅰ)で表わされる化合物またはその塩を有効成分として含んでなる医薬組成物、である。

前記一般式(Ⅰ)、(Ⅲ)中、 $R^1$ で示されるシクロアルキル基としては、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど炭素数3~7のものが、環状アミノ基としては、たとえばピペリジノ、ピロリジノ、モルホリノ、ピペラジノ、4-メチルピペラジノ、4-アセチルピペラジノなどがあげられる。 $R^1$ で示されるアミノ基の置換基である低級アルキルとしてはたとえばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、1-プロピル、 $n$ -ブチルなど炭素数1~4のものが、低級アルコキシカルボニルアセチルとしてはたとえばメトキシカルボニルアセチル、エトキシカルボニルアセチル、 $n$ -プロポキシカルボニルアセチルなど炭素数4~6のものがあげられる。 $R^1$ で示されるアルキル基としては、たとえ

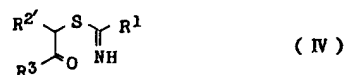
ばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、1-プロピル、 $n$ -ブチル、1-ブチル、 $n$ -ペンチル、 $n$ -ヘキシル、 $n$ -オクチル、 $n$ -ノニル、 $n$ -デシルなど炭素数1~9のものがあげられ、このアルキル基は任意の位置にヒドロキシル、カルボキシルあるいは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよく、その低級アルコキシカルボニルとしては、たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $n$ -プロポキシカルボニルなど炭素数2~5のものがあげられる。 $R^1$ で示されるフエニル基は環上の任意の位置にカルボキシル、2-カルボキシエチルあるいは2-カルボキシ-1-プロベニルを置換基として有していてもよい。 $R^2$ で示されるビリジル基は2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジルのいずれでもよく、これらは環上の任意の位置に、たとえばメチル、エチル、 $n$ -プロピルなどの炭素数1~4の低級アルキル基を置換基として有していてもよい。 $R^3$ で示されるフエニル基は環上の任意の位置に低級アルコキシ、低級アルキル、ヒドロキシルまたはハ

ロゲンの1~3個を置換基として有していてもよく、その低級アルコキシとしてはたとえばメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシなどの炭素数1~4のものが、低級アルキルとしてはたとえばメチル、エチル、 $n$ -プロピルなどの炭素数1~4のものが、またハロゲンとしてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素があげられる。また $R^3$ で示されるフエニル基は環上の隣り合う任意の位置にメチレンジオキシを置換していてもよい。

一般式(Ⅰ)で表わされる化合物は、薬理学的に許容される有機酸又は無機酸の付加塩であつてもよく、このような塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、蔴酸、メタンスルホン酸などの塩があげられる。

一般式(Ⅰ)で表わされる化合物は、一般式(Ⅱ)で表わされる化合物と一般式(Ⅲ)で表わされる化合物とを塩基性物質の存在下に反応させることによつて製造することができる。この反応は通常たとえば水、アルコール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、

1,2-ジメトキシエタンなどの溶媒中で行なわれる。化合物(Ⅱ)と化合物(Ⅲ)の接触割合は化合物(Ⅱ)1モルに対し化合物(Ⅲ)1~1.2モルが好ましい。塩基性物質としてはたとえばトリエチルアミン、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどがあげられる。塩基性物質の添加量は化合物(Ⅱ)1モルに対し、通常2.0~3.0モル、好ましくは2.0~2.5モルである。反応温度は通常0℃~溶媒の沸点の範囲内で行なわれる。この反応においては化合物(Ⅱ)と化合物(Ⅲ)が反応してまず一般式



〔式中 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義である。〕で表わされる化合物が生成し、ついでこれが閉環して化合物(I-a)が生成する。これらの反応をより有利に行なうためには、まず化合物(Ⅱ)と化合物(Ⅲ)を室温以下の温度で接触させ、ついで室温以上に加温もしくは加熱するのがよい。

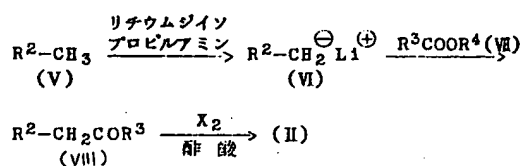
このようにして得られる化合物(Ⅰ)はたとえばクロマトグラフィー、溶媒抽出、結晶化、再結晶など公知の分離精製手段により分離精製することができる。

本発明の化合物（Ⅰ）およびその塩は人を含む哺乳動物に対し優れた解熱作用、鎮痛作用、抗炎症作用、抗潰瘍作用、血小板凝集抑制作用、トリノキサンA<sub>2</sub> 合成阻害作用を示し、毒性は極めて弱く、安全域が高い。したがって本発明の化合物は哺乳動物に対し疼痛、炎症性疾患、リウマチ性慢性疾患、消化器潰瘍性疾患、血小板血栓に基づく虚血性循環器障害などの治療のために用いることができる。投与方法は、たとえば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などとして経口的に用いられるほか、注射剤、ペレットとして非経口的に投与することができる。投与量は成人1人につき通常1日50～500mgを経口的に、50～200mgを非経口的に1～3回に分けて投与される。

一般式 (I) で表わされる化合物の中でも、4-〔4-フェニル-5-(3-ピリジル)-1,

3-チアゾール〕誘酸、4-(4-(4-メトキシフエニル)-5-(3-ピリジル)-1, 3-チアゾール〕誘酸は特に優れたトロポキサニン合成酵素阻害作用を有し、2-フエニル-4-(4-メトキシフエニル)-5-(3-ピリジル)-1, 3-チアゾール、2-シクロヘキシル-4-(4-メトキシフエニル)-5-(3-ピリジル)-1, 3-チアゾール、2-シクロヘキシル-4-フエニル-5-(3-ピリジル)-1, 3-チアゾールは特に優れた血小板凝集作用を有し、また2-アミノ-4-(4-メトキシフエニル)-5-(3-ピリジル)-1, 3-チアゾール、2-メチルアミノ-4-(4-メトキシフエニル)-5-(3-ピリジル)-1, 3-チアゾール、2-エチル-4-(4-メトキシフエニル)-5-(3-ピリジル)-1, 3-チアゾールは特に優れた鎮痛、解熱、抗潰瘍作用を有している。

一般式(II)で表わされる化合物は、たとえば  
つぎの方法により製造することができる。



〔式中、 $R^2$ ,  $R^3$  および  $X$  は前記と同意義であり、 $R^4$  はたとえばメチル、エチルなど炭素数 1~4 の低級アルキル基を示す。〕

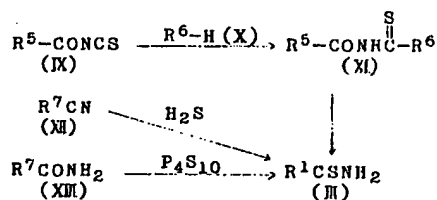
化合物(V)を化合物(VI)へ導びく反応は、化合物(V)とリチウムジイソプロピルアミンを反応させることによつて行なわれる。この反応は通常たとえば無水テトラヒドロフラン、無水ジエチルエーテルなどの溶媒中、 $-70^{\circ}\sim 10^{\circ}\text{C}$ で行なわれる。

化合物(VI)を化合物(Ⅳ)に導びく反応は化合物(VI)と化合物(VII)を反応させることによつて行なわれる。この反応は通常たとえ上述と同様に無水テトラヒドロフランまたは無水ジエチルエーテルなどの溶媒中0°~20°で行なわれる。

化合物 (VII) にハロゲンを反応させることによ

り化合物(Ⅱ)を得ることができる。この反応はたとえば酢酸などの溶媒中、化合物(Ⅷ)に塩素、臭素などのハロゲンを作用させることにより行なわれる。反応温度は通常10〜100℃で反応時間は通常1〜10時間である。生成物は、反応液にエーテル、イソプロピルエーテルなどを加えて不溶性の塩として沈澱させ、溶媒を除去後、残渣をエタノール、酢酸エチル、メタノールなどから結晶化して精製することができる。

また一般式(Ⅲ)で表わされる化合物はたとえ  
ばつぎのようにして製造することができる。



(式中、 $R^1$  は前記と同意義であり、 $R^5$  はメトキシあるいはエトキシ基またはフェニル基を、 $R^6$  は環状アミノ基、2置換低級アルキルアミノまた

はジフェニルアミノ基を、 $R^7$  はシクロアルキル基、置換基としてヒドロキシル、カルボキシルあるいは低級アルコキシカルボニルを有していてもよいアルキル基または置換基としてカルボキシル、2-カルボキシエチルあるいは2-カルボキシ-1-プロペニルを有していてもよいフェニル基を示す。)

化合物(IX)を化合物(XI)に導びくには化合物(IX)と化合物(X)を反応させることにより行なわれる。この反応は有機溶媒中で行なわれ、溶媒としてはたとえばメチレンクロライド、クロロホルムなどがあげられる。化合物(IX)と化合物(X)の接触割合は通常化合物(IX)1モルに対し化合物(X)1.0~1.5モルである。反応温度は通常0℃~50℃で、反応時間は通常1~5時間である。

化合物(XI)を化合物(III)に導びくには、常法公知のアルカリ性または酸性加水分解反応が行われる。アルカリ性加水分解には水酸化ナトリウム、水酸化カリウムがまた、酸性加水分解には塩

酸、臭素酸が使用される。溶媒としては水または含水有機溶媒(エタノール、メタノール、ジオキサンなど)が用いられる。

化合物(XII)を化合物(XIV)に導びくには、化合物(XII)に硫化水素を塩基性条件下に反応させることにより行なわれる。塩基としてトリエチルアミン、ピリジンが好適であり、反応溶媒としてメチレンクロライド、クロロホルム、トリエチルアミン、ピリジンなどが使用される。反応は通常-10℃~30℃で常圧または加圧下に行われる。

化合物(XIII)を化合物(III)に導びくには、化合物(XIII)に $P_4S_{10}$ を反応させればよい。この反応はエーテル、テトラヒドロフラン、メチレンクロライド、クロロホルムなどの有機溶媒中で、室温から溶媒の沸点までの温度範囲内で行われる。化合物(XIII)に対して五硫化リン( $P_4S_{10}$ として)は0.5モルから1.2モル使用される。

以下に実施例、実験例および参考例を記載して本発明をより具体的に説明する。

#### 実施例1

N-メチルチオウレア242gのアセトニトリル18ml溶液に、2-ブロム-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)-エタノンハイドロブロミド1.0gを懸濁し、かき混ぜながらトリエチルアミン0.4mlをゆつくり滴下する。滴下終了後、還流温度で3時間かき混ぜ、溶媒を留去する。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥後、溶媒を留去する。生成物を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶すると、4-(4-メトキシフェニル)-2-メチルアミノ-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール65.0g(85%)が得られる。融点158-159℃。

#### 実施例2

チオウレア51.6gのアセトニトリル40ml溶液に2-ブロム-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)-エタノンハイドロブロミド2.5gを懸濁し、かき混ぜながらトリエチルアミン0.95mlをゆつくり滴下する。滴下終了後、還流温度で3時間かき混ぜ、放冷後、析出結晶を

濾取する。結晶を飽和炭酸水素ナトリウム水、水、エタノール、エチルエーテルの順で洗い、乾燥する。THFより再結晶し、2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール1.5g(90%)を得る。融点265-266℃。

#### 実施例3

チオプロピオン酸アミド49.3gのアセトニトリル40ml溶液に2-ブロム-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)-エタノン2.15gを懸濁し、かき混ぜながらトリエチルアミン0.78mlをゆつくり滴下する。滴下終了後、還流温度で3時間かき混ぜ、溶媒を留去する。飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥後、溶媒を留去する。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶すると2-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール1.38g(91%)が得られる。融点59-60℃。

#### 実施例4

2-ブロム-1-(4-メトキシフェニル)-  
2-(3-ピリジル)エタノンハイドロブロミド  
2.26gをアセトニトリル40mlに懸濁し、4-  
メトキシカルボニルブタンチオアミド1.0gを加  
え、かき混ぜながらトリエチルアミン0.8mlを滴  
下する。還流温度で3時間かき混ぜ、溶媒を留去  
して飽和炭酸水素ナトリウム水を加える。生成物  
を酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後、濃縮し、  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチ  
ル-イソプロピルエーテル(1:1))で精製して、  
2-(3-メトキシカルボニルプロピル)-4-  
(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)  
-1,3-チアゾール1.5g(収率72.6%)  
を得る。油状物質。

## 実施例5

実施例4で得られる2-(3-メトキシカルボ  
ニルプロピル)-4-(4-メトキシフェニル)  
-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール  
1.5gをメタノール5mlに溶かし、水酸化ナトリ  
ウム1.5gの水5ml溶液を加えて、80°で2時間

かき混ぜる。水を加えてN-塩酸でpH 6.0に調  
整し、酢酸エチルで生成物を抽出する。有機層を  
水洗、乾燥後濃縮し、結晶を酢酸エチルから再結  
晶すると2-(3-カルボキシプロピル)-4-  
(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)  
-1,3-チアゾール1.2g(収率83%)が  
得られる。融点163-164℃。

## 実施例6

実施例4で得られる2-(3-メトキシカルボ  
ニルプロピル)-4-(4-メトキシフェニル)  
-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール  
770mgをTHF10mlに溶かし氷冷する。水溶  
化リチウムアルミニウム100mgを少しずつ加え  
1時間かき混ぜた後、水を加えて酢酸エチルで抽  
出する。有機層を水洗、乾燥後、濃縮し、シリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-  
メタノール(9:1))で精製すると2-(4-  
ヒドロキシブチル)-4-(4-メトキシフェニ  
ル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾ  
ール576mg(収率81%)が得られる。油状物質。

## 実施例7

2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-  
5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール1g  
をDMF5mlに溶かし氷冷下エトキシカルボニル  
アセチルクロリド580mgを加えてかき混ぜる。  
30分後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて生  
成物を酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾  
燥後、濃縮し、テトラヒドロフランから再結晶し  
て、2-エトキシカルボニルアセチルアミノ-4-  
(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジ  
ル)-1,3-チアゾール850mg(収率61%)  
を得る。融点202-203℃。

## 実施例8














2-ブロム-1-(4-メトキシフェニル)-  
2-(3-ピリジル)-エタノンハイドロブロミ  
ド1.0gと1-ピペラジンカルボチオアミド387  
mgをアセトニトリル15ml中に加え、かき混ぜな  
がらトリエチルアミン0.4mlをゆつくり加える。  
滴下終了後、還流温度で2時間かき混ぜ、溶媒を  
留去する。残液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加











え酢酸エチルで抽出し、乾燥後、溶媒を留去する。  
残液をピリジン2mlに溶かし、氷冷してアセチル  
クロリド0.3mlを加え、室温で1時間放置する。  
反応液を氷水中にかけ酢酸エチルで抽出し、抽出  
液は水洗、乾燥、濃縮する。残液をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノー  
ル(9:1))で溶出で精製して、2-(4-ア  
セチル-1-ピペラジニル)-4-(4-メトキ  
シフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-  
チアゾール300mg(収率28%)を得る。






## 実施例9

2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-  
5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール200  
mgを1%塩酸メタノール3.2mlに溶解し、溶媒を  
留去する。残液をメタノール-酢酸エチルから再  
結晶して、2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)  
-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール180mg  
(収率80%)を得る。融点145-150℃。

上記実施例1~9に準拠して製造した化合物の例  
を表1に示す。なお融点は未補正である。

化合物 番号	実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	組成式	核磁気共鳴 δppm (CDCl <sub>3</sub> )
55	3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	143(3H), 307(2H), 370(3H), 387(3H), 675(1H), 700(2H), 720(1H), 760(1H), 848(1H), 850(1H)
56	3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> S	140(3H), 305(2H), 687(1H), 727(5H), 757(1H), 847(1H), 857(1H)
57	3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> S	097(3H), 148(2H), 185(2H), 305(2H), 723(1H), 727(5H), 757(1H), 850(1H), 857(1H)
58	3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	143(3H), 307(2H), 380(3H), 693(2H), 718(2H), 743(2H), 850(2H)
59	3				C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	373(3H), 387(3H), 680(1H), 700-780(7H), 803(2H), 853 (1H), 867(1H)
60	4.5	-CH <sub>2</sub> COOH			C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	277(2H), 720-770(7H), 860 (2H), 1040(1H)

化合物 番号	実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	組成式	核磁気共鳴 δppm (CDCl <sub>3</sub> )
61	4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOCH <sub>3</sub>			C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	200(2H), 217(2H), 250(2H), 359(3H), 367(3H), 717(1H), 730(5H), 782(1H), 847(1H), 870(1H)
62	4.5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH			C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	140-210(6H), 237(2H), 305 (2H), 710-770(7H), 850(1H), 857(1H), 1050(1H)
63	4.5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOCH <sub>3</sub>			C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	140-210(6H), 237(2H), 307 (2H), 370(3H), 383(3H), 675 (1H), 697(2H), 723(1H), 763 (1H), 850(1H), 860(1H), 1010(1H)
64	4.6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>			C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	160-220(5H), 307(2H), 370 (2H), 377(3H), 680(2H), 720 (1H), 737(2H), 758(1H), 850 (1H), 857(1H)
65	4.6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>			C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	140-220(8H), 230(1H), 303 (2H), 360(2H), 377(3H), 680 (2H), 725(1H), 740(2H), 750 (1H), 847(1H), 855(1H)

化合物 番号	実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	組成式	核磁気共鳴 δppm (CDCl <sub>3</sub> )
66	3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	103(3H), 187(2H), 300(2H), 377(3H), 678(2H), 717(1H), 738(2H), 757(1H), 847(1H), 857(1H)
67	3				C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	140(3H), 150(3H), 335(1H), 377(3H), 678(2H), 717(1H), 738(2H), 758(1H), 847(1H), 857(1H)

# 参考例ノ

ジイソプロピルアミン 3.3.2 ml の無水テトラヒドロフラン 30.0 ml 溶液を -78°C に冷却し、かきまぜながら p-アチルリチウムヘキサン溶液 (1.6 M) 14.8 ml を滴下する。滴下終了後、10 分間同温度でかきまぜ、続いて β-ピコリン 2.0 g を滴下する。温度を -10°C ~ 0°C に上昇させ、20 分間かきまぜた後、p-アニス酸エチル 19.4 g を無水テトラヒドロフラン 40 ml に溶かして滴下する。滴下終了後、室温で 1 時間かきまぜ、水約 100 ml を加える。有機溶媒を減圧で留去し、濃縮液を酢酸エチルで抽出する。抽出液は水洗し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、濃縮し、生成物を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから結晶化させると、1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)-エタノン 20.8 g (収率 8.5%) が得られる。融点 71-72°C

上記参考例に準じ、p-アニス酸エチルの代わりに、安息香酸エチル、3,4-ジメトキシ安息香酸エチル、3,4,5-トリメトキシ安息香酸

エチル, 4-メトキシメトキシ安息香酸エチル, 4-フルオロ安息香酸メチルを用いることによつて下記の化合物を合成することができる。

1-フェニル-2-(3-ピリジル)-エタノン 融点 44.5-45.5°

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 114-115°

1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 104-105°

1-(4-メトキシメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 43-44°

1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 油状物

同様に、またβ-ピコリンの代わりにα-ピコリン, γ-ピコリン, 3,5-ルチジンを用いることによつて下記の化合物を合成することができる。

1-フェニル-2-(2-ピリジル)-エタノン 融点 59-60°

1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン 融点 77-78°

1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン 融点 109-110°

1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン 融点 103-104°

1-フェニル-2-(5-メチル-3-ピリジル)エタノン 融点 53-54°

1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 80-81°

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 98-99°

#### 参考例2

参考例1で得られる1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 6.85gを酢酸36mlに溶かし、臭素1.7mlを加えて80°で3時間かきまぜる。反応液を氷水で冷却し、析出した結晶をろ過する。結晶体をエタノール, エチルエーテルで洗浄後、乾燥すると2-ブロム-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリ

ジル)エタノンの臭化水素酸塩 1.04g (収率 89%) が得られる。融点 188-195°

参考例2と同様の方法で下記の化合物の臭化水素酸塩が得られる。

2-ブロム-1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 \*1 208-215°

2-ブロム-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 \*1 191-193°

2-ブロム-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 \*1 184-186°

2-ブロム-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン \*2

2-ブロム-1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 \*1 189-191°

2-ブロム-1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン 融点 \*1 180-181°

2-ブロム-1-(4-メトキシフェニル)-

2-(2-ピリジル)エタノン 融点 \*1 170-171°

2-ブロム-1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン 融点 \*1 230-232°

2-ブロム-1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン 融点 \*1 207-209°

2-ブロム-1-フェニル-2-(5-メチル-3-ピリジル)エタノン 融点 \*1 189-193

2-ブロム-1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 145-146°

2-ブロム-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 174-175°

\*1 融点は臭化水素酸塩を示す。

\*2 本臭素酸塩は精製せずに直接チアゾール形成反応に使用。

#### 実験例

A. カラゲニン浮腫法による抗炎症作用 (C.E法)



Jcl: SDラット(雄性, 体重180~220g) 1群6匹を用い、ウィンターら(Winter et al.)の方法〔Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544(1962)〕に従ってしらべた。検体の経口投与1時間後に1%カラゲニン生理食塩水溶液0.05mlを足趾の皮下に注射した。カラゲニン注射3時間後における後肢容積と注射前容積を測定しその差から浮腫容積を求めた。検体投与群と検体非投与対照群との浮腫容積を比較して浮腫抑制率を求めた。

B. フェニルキノン・ライシング・シンドローム法による鎮痛作用試験(P.Q法)

生後4週令, 体重 $20 \pm 2$ gのSlc:ICR系雄マウス1群10匹を用い、ジエグムンド(Siegmund)らの方法〔J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 18, 412(1959)〕に従って行なつた。検体を経口投与して30分後に0.02%フェニルキノン0.1ml/10gを腹腔内投与し、20分間にわたりマウスが示すライシング(writhing)またはストレッチング(stretching)の回数を数えた。検体投与群と検体非投与対照群との平均回数を比較し抑制率を求めた。

stretching)の回数を数えた。検体投与群と検体非投与対照群との平均回数を比較し抑制率を求めた。

C. 水浸拘束ストレス潰瘍試験(W.I法)

SD系雄性ラット(7週令, 体重190~240g) 1群6匹を用い、高木及び岡部の方法〔Jpn. J. Pharmacol., 18, 9(1968)〕に従い、24時間絶食(但し水は自由に摂取)後、実験した。ラットをステンレス製拘束ケージ内に入れ、胸部剣状骨下まで23℃に調節した水槽内に5時間浸けた。腹胃部粘膜の潰瘍を顕微鏡鏡下で各潰瘍の長径(mm)を測り、和して潰瘍指数とした。検体は水浸30分前に経口投与した。検体投与群と検体非投与対照群との潰瘍指数を比較し抑制率を求めた。

D. マウスでの急性毒性試験(急性毒性)

5週令のICR系雄性マウス, 1群5匹とし、各検体500mg/kgを経口投与し、7日間の死亡例を測定した。

以上の試験結果の代表例を表2に示す。

表 2

化合物番号	C. E. 法	P. Q. 法 50mg/kg	W. I. 法 50mg/kg	急性毒性
1	60	96.8	86	0/5
2	77.1	(25mg/kg) 52.6	70	0/5
4	63.7	78.9	74	0/5
9	16.9	40.5	71	0/5
13	7.0	67.5	66	0/5
17	48.2	80.7	79	0/5
23	15.7	63.3	33	0/5

第1頁の続き

⑥Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号
// C 07 D 213/50		7138-4C
405/06		7431-4C
(C 07 D 417/04		
213:00		
277:00)		
(C 07 D 417/14		
213:00		
277:00		
317:00)		

手 続 補 正 書 (自発)

昭和58年1月13日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和58年特許願第167042号

6. 補正の内容

- (1) 明細書第22頁第17行の「1,3-チアゾール」の後に「塩酸塩」を挿入する。
- (2) 同書第38頁第14~15行の「融点」を「融点\*1」に訂正する。

以 上

2. 発明の名称

5-ピリジル-1,3-チアゾール誘導体,その製造法  
およびそれを含んでなる医薬組成物

3. 補正をする者

事件との関係	特許出願人
住 所	大阪市東区道修町2丁目27番地
名 称(293)	武田薬品工業株式会社
代 表 者	倉 林 育 四 郎

4. 代 理 人

住 所	大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号
氏 名	武田薬品工業株式会社大阪工場内 弁理士(6022) 天 井 作 次 <del>弁理士(6044) 橋 本 昌 幸</del>
	東京連絡先(特許法規課) 電話 278-2219・2218

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄



化合物 番号	模倣した 実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	組成式 熔点
29	3				C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 96-98°
30	1				C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS 195-196°
31	1				C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S 211-213°
32	1				C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS 280-282°
33	3				C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> S 100-101°
34	3				C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> OS 92-93°
35	3				C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S 111-112°















化合物 番号	模倣した 実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	組成式 熔点
36	4.5				C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S 264-265°
37	4.5				C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S 245-246°
38	4.5				C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> S 247-248°
39	3				C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 208-209°
40	4.5				C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S 255-256°
41	4.5				C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S 225-226°
42	4.5				C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 143-144°















化合物 番号	模倣した 実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	組成式 熔点
43	4.5				C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S 163-164°
44	4.5				C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 134-135°
45	4.5				C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 112-113°
46	4.6				C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> OS 51-52°
47	1				C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS 154-155°
48	1				C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 187-188°
49	1				C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S 124-125°

















化合物 番号	模倣した 実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	組成式 熔点
50	9				C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS·HCl 145-150°
51	1				C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S 191-192°

















化合物 番号	模倣した 実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	組成式	核磁気共鳴 δppm (CDCl <sub>3</sub> )
52	1				C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS	127(6H), 352(4H), 377(3H), 678(2H), 707(1H), 740(2H), 750(1H), 837(1H), 850(1H)
53	8				C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	213(3H), 350(6H), 377(5H), 678(2H), 717(1H), 738(2H), 753(1H), 842(1H), 852(1H)
54	1				C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	312(6H), 377(3H), 678(2H), 707(1H), 740(2H), 750(1H), 837(1H), 850(1H)

表 1

化合物 番号	導出した 実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	組成 式 点
1	1	-NHMe			C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 158-159°
2	2	-NH <sub>2</sub>			C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 255-266°
3	1	-NHMe			C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S 158-169°
4	2	-NH <sub>2</sub>			C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S 253-254°
5	2	-NH <sub>2</sub>			C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 240-241°
6	2	-NH <sub>2</sub>			C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S 168-169°
7	1	-NHMe			C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> FS 157-158°

化合物 番号	導出した 実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	組成 式 点
8	1	-NHMe			C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S 205-206°
9	2	-NH <sub>2</sub>			C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 266-268°
10	7	-NHCOMe			C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 119-120°
11	7	-NHCCCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et			C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S 201-202°
12	7	-NHCCCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me			C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S 185-186°
13	2	-NH <sub>2</sub>			C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S 236-237°
14	1	-NHMe			C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S 215-216°

化合物 番号	導出した 実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	組成 式 点
15	1	-NHMe			C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 214-215°
16	2	-NH <sub>2</sub>			C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 217-218°
17	2	-NH <sub>2</sub>			C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 282-284°
18	2	-NH <sub>2</sub>			C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S 248-250°
19	1	-NHMe			C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 177-178°
20	1				C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 130-131°
21	1				C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 134-135°

化合物 番号	導出した 実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	組成 式 点
22	3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S 84-84.5°
23	3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 59-60°
24	3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 174-175°
25	3	-CH <sub>3</sub>			C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 113-114°
26	3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> S
27	3				C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> S 135-135°
28	3				C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 104-105°

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭60-58981

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>C 07 D 417/04  
A 61 K 31/44

識別記号

AAG  
AAH  
ABE  
ACB  
ACL  
AED

庁内整理番号

7431-4C

⑭ 公開 昭和60年(1985)4月5日

C 07 D 417/14

7431-4C※審査請求 未請求 発明の数 3 (全12頁)

⑮ 発明の名称 5-ピリジルー1, 3-チアゾール誘導体, その製造法およびそれ  
を含んでなる医薬組成物

⑯ 特 願 昭58-167042

⑰ 出 願 昭58(1983)9月9日

⑱ 発 明 者 寺 尾 泰 次 豊中市新千里南町2丁目26番3号

⑲ 発 明 者 牧 良 孝 京都市西京区大原野上里鳥見町5番地の17

⑳ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地

㉑ 代 理 人 弁理士 天井 作次

最終頁に続く

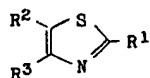
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

5-ピリジルー1, 3-チアゾール誘導体, そ  
の製造法およびそれを含んでなる医薬組成物

## 2. 特許請求の範囲

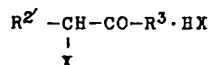
## (1) 一般式



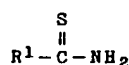
〔式中、 $\text{R}^1$  はシクロアルキル基、環状アミノ基、置換基として低級アルキル、フェニル、アセチルあるいは低級アルコキシカルボニルアセチルを1または2個有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル、カルボキシルあるいは低級アルコキシカルボニルを有していてもよいアルキル基または置換基としてカルボキシル、2-カルボキシエチルあるいは2-カルボキシ-1-プロペニルを有していてもよいフェニル基を、 $\text{R}^2$  は置換基として低級アルキルを有していてもよいピリジル基を、 $\text{R}^3$  は置換基として低級アルコキ

シ、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロゲンまたはメチレンジオキシを有していてもよいフェニル基を示す。〕で表わされる1, 3-チアゾール誘導体またはその塩。

## (2) 一般式

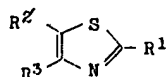


〔式中、 $\text{R}^2$  は置換基として低級アルキルを有していてもよいピリジル基を、 $\text{R}^3$  は置換基として低級アルコキシ、低級アルキル、ヒドロキシ、ハロゲンまたはメチレンジオキシを有していてもよいフェニル基を、 $\text{X}$  はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物と一般式



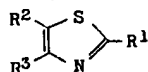
〔式中、 $\text{R}^1$  はシクロアルキル基、環状アミノ基、置換基として低級アルキル、フェニル、アセチルあるいは低級アルコキシカルボニルアセチルを1または2個有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル、カルボキシルあるいは低級

アルコシカルボニルを有していてもよいアルキル基または置換基としてカルボキシル、2-カルボキシエチルあるいは2-カルボキシ-1-プロペニルを有していてもよいフェニル基を示す。)で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$  および  $R^3$  は前記と同意義である。)で表わされる1, 3-チアゾール誘導体またはその塩の製造法。

### (3) 一般式

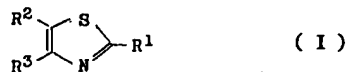


(式中、 $R^1$  はシクロアルキル基、環状アミノ基、置換基として低級アルキル、フェニル、アセチルあるいは低級アルコシカルボニルアセチルを1または2個有していてもよいアミノ基、置換基

5-ビリジルー1, 3-チアゾール誘導体を種々合成し、生物検定系で検索した結果、これらの化合物が優れた鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、トロンボキサン $A_2$ (TXA $_2$ )合成酵素阻害、血小板凝集抑制など薬理作用を有することを見いだした。

すなわち本発明は、

### (1) 一般式



(式中、 $R^1$  はシクロアルキル基、環状アミノ基、置換基として低級アルキル、フェニル、アセチルあるいは低級アルコシカルボニルアセチルを1または2個有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル、カルボキシルあるいは低級アルコシカルボニルを有していてもよいアルキル基または置換基としてカルボキシル、2-カルボキシエチルあるいは2-カルボキシ-1-プロペニルを有していてもよいフェニル基を、 $R^2$  は置換基として低級アルキルを有していてもよい

としてヒドロキシル、カルボキシルあるいは低級アルコシカルボニルを有していてもよいアルキル基または置換基としてカルボキシル、2-カルボキシエチルあるいは2-カルボキシ-1-プロペニルを有していてもよいフェニル基を、 $R^2$  は置換基として低級アルキルを有していてもよいビリジル基を、 $R^3$  は置換基として低級アルコキシ、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロゲンまたはメチレンジオキシを有していてもよいフェニル基を示す。)で表わされる1, 3-チアゾール誘導体またはその塩を有効成分として含んでなる医薬組成物。

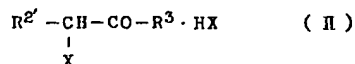
### 3. 発明の詳細な説明

本発明は、鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、トロンボキサン $A_2$ (TXA $_2$ )合成酵素阻害、血小板凝集抑制などの作用を有する新規な5-ビリジルー1, 3-チアゾール誘導体、その製造法およびそれを含んでなる医薬組成物に関する。

従来、5-ビリジルー1, 3-チアゾール誘導体は殆んど知られていない。本発明者らは新規な

ビリジル基を、 $R^3$  は置換基として低級アルコキシ、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロゲンまたはメチレンジオキシを有していてもよいフェニル基を示す。)で表わされる1, 3-チアゾール誘導体またはその塩、

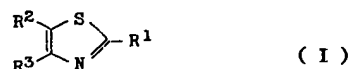
### (2) 一般式



(式中、 $R^3$  は前記と同意義であり、 $R^2$  は置換基として低級アルキルを有していてもよいビリジル基を、 $X$ はハロゲン原子を示す。)で表わされる化合物と、一般式



(式中、 $R^1$  は前記と同意義である。)で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする一般式



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$  および  $R^3$  は前記と同意義である。